

⑩ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

Offenlegungsschrift DE 3337593 A1

② Aktenzeichen: P 33 37 593.3
② Anmeldetag: 15. 10. 83
④ Offenlegungstag: 3. 5. 84

⑥ Int. Cl. 3:
C07 D 213/72
C 07 D 213/75
C 07 D 213/74
C 07 D 213/73
A 61 K 31/44

DE 3337593 A1

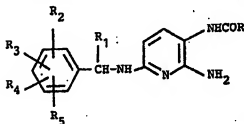
⑤ Innere Priorität: ② ③ ④
27.10.82 DE 32397809 ; 31.12.82 DE 82369755
⑦ Anmelder:
Degussa AG, 6000 Frankfurt, DE

⑫ Erfinder:

Bebenburg, Walter von, Dipl.-Chem. Dr., 6072
Dreieich, verstorben, DE; Engel, Jürgen, Dr., 6756
Alzenau, DE; Heese, Joachim, Dr., 6450 Haneu, DE;
Thiele, Kurt, Dr., 4800 Zoffingen, CH

⑤ 2-Amino-3-Acylamino-6-benzylamino-pyridin-Derivate mit antiepileptischer Wirkung

Verbindungen der Formel



worin R eine C₁-C₆-Alkylgruppe, eine C₁-C₆-Alkoxygruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C₁-C₆-Alkoxygruppe, R₁ Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe und R₂ Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe bedeutet und die Reste R₃, R₄ und R₅ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogenatome, C₁-C₆-Alkylgruppen, C₁-C₆-Alkylcarbonylgruppen, die Aminosulfonylgruppe, die Trifluormethylgruppen oder eine C₁-C₆-Alkylcarbonylaminogruppe bedeuten und deren Säureadditionssalze sind antiepileptisch wirksam.

DE 3337593 A1

15.10.85

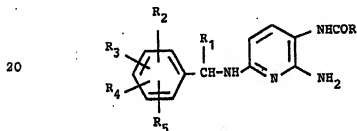
82 194 PH
13.10.1983
3337593

1 Degussa Aktiengesellschaft
Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main

5 2-Amino-3-Acylamino-6-benzylamino-pyridin-Derivate
mit antiepileptischer Wirkung

10 Patentansprüche: ...

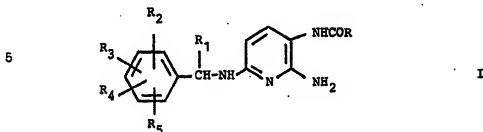
15 1. Verwendung von Verbindungen der Formel I



25 worin R eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxy-
gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C₁-C₂-
alkoxygruppe, R₁ Wasserstoff oder eine C₁-C₄-
Alkylgruppe und R₅ Wasserstoff oder eine C₁-C₄-
30 Alkylgruppe bedeutet und die Reste R₂, R₃ und
R₄ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Trifluormethyl, Halogenatome, C₁-C₄-Alkylgruppen,
C₁-C₄-Alkylcarbonylgruppen, die Aminosulfonylgruppe
(NH₂-SO₂-) oder eine C₁-C₄-Alkylcarbonylaminogruppe
85 bedeuten und deren Säureadditionssalzen zur Be-
kämpfung von Epilepsie.

...

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I

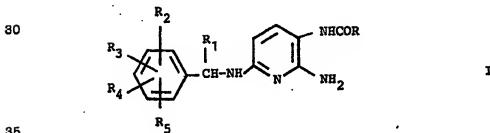


10

worin R eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxygruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C₁-C₂-alkoxygruppe, R₁ Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe und R₂ Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen, eine C₁-C₄-Alkylcarbonylgruppe, eine C₁-C₄-Alkylcarbonylaminogruppe oder eine Aminosulfonylgruppe ist, die Reste R₃ und R₄ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogenatome oder C₁-C₄-Alkylgruppen darstellen und R₅ Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist und deren Säureadditionssalzen zur Bekämpfung von Epilepsie.

25

3. Verwendung von Verbindungen der Formel I



...

- 3 -

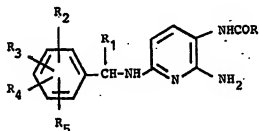
1 worin R eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxy-
gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C₁-C₂-
alkoxygruppe, R₁ Wasserstoff oder eine C₁-C₄-
Alkylgruppe, R₂ Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen,
5 eine C₁-C₄-Alkylcarbonylgruppe, eine C₁-C₄-Alkyl-
carbonylaminogruppe oder eine Aminosulfonylgruppe
ist und die Reste R₃, R₄ und R₅ Wasserstoff sind
und deren Säureadditionssalzen zur Bekämpfung von
Epilepsie.

10

4. Verwendung von Verbindungen der Formel I

15

20



I

25

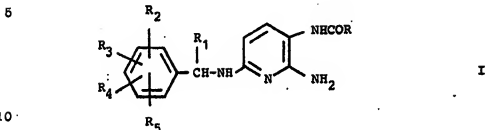
30

worin R eine C₁-C₄-Alkoxygruppe, R₂ Wasserstoff,
Trifluormethyl, Halogen, eine C₁-C₄-Alkylcarbonyl-
gruppe, eine C₁-C₄-Alkylcarbonylaminogruppe oder
eine Aminosulfonylgruppe ist und die Reste R₁, R₃,
R₄ und R₅ Wasserstoff sind und deren Säureadditions-
salzen zur Bekämpfung von Epilepsie.

...

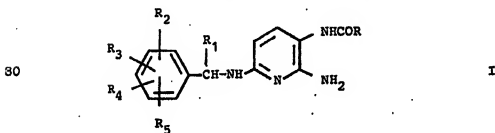
35

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I



15 worin R eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe
 oder eine Phenyl-C₁-C₂-alkoxygruppe, R₂ Wasserstoff,
 Trifluormethyl, Halogen, eine C₁-C₄-Alkylcarbonyl-
 gruppe, eine C₁-C₄-Alkylcarbonylaminogruppe oder
 eine Aminosulfonylgruppe ist und die Reste R₁, R₃,
 20 R₄ und R₅ Wasserstoff sind und deren Säureadditions-
 salzen zur Bekämpfung von Epilepsie.

25 6. Antiepileptisch wirkenden Arzneimittel, enthaltend
 mindestens eine Verbindung der Formel I



- 5 -

1 oder deren Säureadditionssalze, worin R eine C₁-
C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxygruppe, eine
Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C₁-C₂-alkoxygruppe,
R₁ Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe und
5 R₅ Wasserstoff oder eine C₁-C₄-Alkylgruppe be-
deutet und die Reste R₂, R₃ und R₄ gleich oder
verschieden sind und Wasserstoff, Halogenatome,
Trifluormethyl, C₁-C₄-Alkylgruppen, C₁-C₄-Alkyl-
carbonylgruppen, die Aminosulfonylgruppe oder eine
10 C₁-C₄-Alkylcarbonylaminogruppe bedeuten.

7. Antiepileptisch wirkendes Arzneimittel nach An-
15 spruch 6,
dadurch gekennzeichnet,
daß es außerdem übliche inerte Träger- und/oder
Verdünnungstoffe enthält.

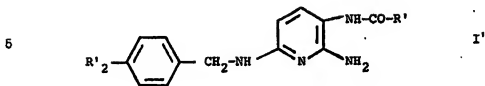
20

8. Verfahren zur Herstellung eines antiepileptisch
wirkenden Arzneimittels,
dadurch gekennzeichnet,
25 daß mindestens eine Verbindung wie sie in einem
oder mehreren der Ansprüche 1 - 5 angegeben ist,
mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen
beziehungsweise Verdünnungsmitteln zu einem Arznei-
mittel zur Bekämpfung der Epilepsie verarbeitet
30 wird.

...

35

9. Verbindungen der Formel



10

15 worin R' eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxy-
gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C₁-C₂-
alkoxygruppe bedeutet und R'₂ eine Trifluormethyl-
gruppe, eine C₁-C₄-Alkylcarbonylgruppe, eine
20 C₁-C₄-Alkylcarbonylaminogruppe oder eine Amino-
sulfonylgruppe (NH₂SO₂-) darstellt und wobei R'₂
auch Fluor oder Wasserstoff sein kann, falls R'
eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe oder
eine Phenyl-C₁-C₂-alkoxygruppe ist.

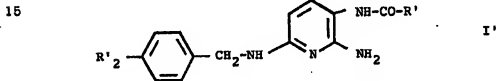
10. Verbindungen nach Anspruch 9,
worin R' eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxy-
gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C₁-C₂-
25 alkoxygruppe bedeutet und R'₂ eine Trifluormethyl-
gruppe, eine Acetylgruppe, eine Acetylaminogruppe
oder eine Aminosulfonylgruppe darstellt und wobei
R'₂ auch Fluor oder Wasserstoff sein kann, falls R'
eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe oder
30 eine Phenyl-C₁-C₂-alkoxygruppe ist.

11. Verbindungen nach Anspruch 9, worin R'₂ eine
Trifluormethylgruppe ist.

35

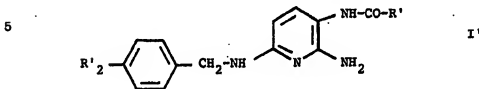
...

12. Verbindungen nach Anspruch 9,
worin R' eine C₁-C₄-Alkoxygruppe oder eine Phenoxy-
gruppe und R'₂ eine Trifluormethylgruppe ist.
13. Verbindungen nach Anspruch 9,
worin R' eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe
oder eine Phenyl-C₁-C₂-alkoxygruppe ist und R'₂
Wasserstoff oder Fluor ist.
14. Verwendung von Verbindungen der Formel I'



- 20 worin R' eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxy-
gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C₁-C₂-
alkoxygruppe bedeutet und R'₂ eine Trifluormethyl-
gruppe, eine C₁-C₄-Alkylcarbonylgruppe, eine
25 C₁-C₄-Alkylcarbonylaminogruppe oder eine Amino-
sulfonylgruppe (NH₂SO₂-) darstellt und wobei R'₂
auch Fluor oder Wasserstoff sein kann, falls R'
eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe oder
eine Phenyl-C₁-C₂-alkoxygruppe ist und deren
30 Säureadditionssalzen zur Bekämpfung der Epilepsie.
15. Verwendung von Verbindungen nach einem oder
mehreren der Ansprüche 9 - 13 zur Bekämpfung von
Epilepsie.

- 1 16. Antiepileptisch wirkendes Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I'



10 worin R' eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxygruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C₁-C₂-alkoxygruppe bedeutet und R'₂ eine Trifluormethylgruppe, eine C₁-C₄-Alkylcarbonylgruppe, eine C₁-C₄-Alkylcarbonylaminogruppe oder eine Aminosulfonylgruppe (NH₂SO₂-) darstellt und wobei R'₂ auch Fluor oder Wasserstoff sein kann, falls R' eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C₁-C₂-alkoxygruppe ist oder deren Säureadditionssalzen.

20

17. Antiepileptisch wirkendes Arzneimittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es außerdem übliche inerte Träger- und/oder Verdünnungsmittel enthält.

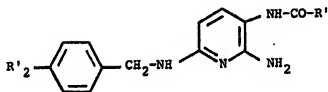
18. Verfahren zur Herstellung eines antiepileptisch wirkenden Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Verbindung nach einem oder mehreren der Ansprüche 9 - 13 mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen beziehungsweise Verdünnungsmitteln zu einem Arzneimittel zur Bekämpfung der Epilepsie verarbeitet wird.

35

...

- 1 19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
Formel I'

5



I

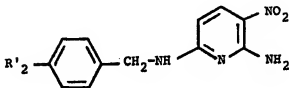
10

worin R' eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine C₁-C₄-Alkoxy-
gruppe, eine Phenoxygruppe oder eine Phenyl-C₁-C₂-
alkoxygruppe bedeutet und R'₂ eine Trifluormethyl-
gruppe, eine C₁-C₄-Alkylcarbonylgruppe, eine
15 C₁-C₄-Alkylcarbonylaminogruppe oder eine Amino-
sulfonylgruppe (NH₂SO₂-) darstellt und wobei R'₂
auch Fluor oder Wasserstoff sein kann, falls R'
eine C₁-C₄-Alkylgruppe, eine Phenoxygruppe oder
eine Phenyl-C₁-C₂-alkoxygruppe ist und deren
20 Säureadditionssalzen,
dadurch gekennzeichnet,
daß man

25

- a) in einer Verbindung der Formel

30

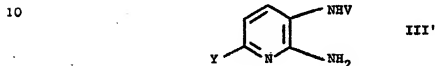


II'

35

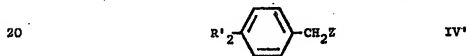
1 worin der Rest R'₂ die angegebenen Bedeutungen
 hat, die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert
 und in die so erhaltene 3-ständige Aminogruppe
 5 durch Acylierung den Rest R'CO- einführt, wo-
 bei R' die angegebenen Bedeutungen hat oder

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel



15

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



25 umsetzt, wobei V der Formel III' Wasserstoff oder
 die Gruppe -COR' ist und Y eine Aminogruppe be-
 deutet, falls Z ein Halogenatom, eine Aminogruppe
 oder die Gruppe

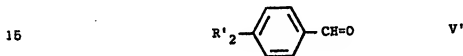
30 -OW

 darstellt und wo W ein Wasserstoffatom, eine niedrig-
 molekulare Alkylgruppe oder eine gegebenenfalls
 35 durch Halogenatome, Nitrogruppen oder Methylgruppen

...

1 substituierte Phenylgruppe ist oder Z auch eine
Aminogruppe sein kann, falls Y Halogen, eine
Hydroxygruppe oder die Gruppe OW ist, mit oder
ohne Lösungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart
5 eines Kondensationsmittels bei erhöhter Temperatur
umsetzt oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel III', worin
Y die Aminogruppe ist und V die angegebenen Be-
10 deutungen hat, mit einer Verbindung der allge-
meinen Formel



unter gleichzeitiger Reduktion kondensiert

20 und in die nach den Verfahren b) bis c) erhaltenen
Verbindungen, die in 3-Stellung des Pyridinringes
eine freie Aminogruppe haben, in diese 3-ständige
Aminogruppe durch Acylierung den Rest R'CO- ein-
25 führt und gegebenenfalls die nach den Verfahren
a) bis c) erhaltenen Verbindungen in ihre Säure-
additionssalze überführt.

30

...

35

1 Degussa Aktiengesellschaft
Weissfrauenstrasse 9, 6000 Frankfurt/Main

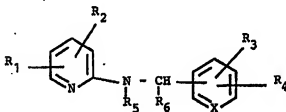
5 2-Amino-3-Acylamino-6-benzylamino-pyridin-Derivate
mit antiepileptischer Wirkung.

10

Durch die belgischen Patente 698 384 und 764 362 sind
Verbindungen der folgenden Formel bekannt:

15

20



25

30

35

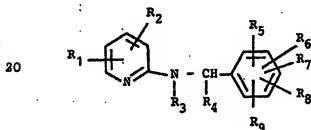
In dieser Formel bedeuten einer oder mehrere der Reste
R₁ bis R₄ Aminogruppen, die acyliert oder durch niedrig-
molekulare Reste alkyliert sein können, wobei die-
jenigen der Reste R₁ bis R₄, die keine Aminogruppen dar-
stellen, Wasserstoff- oder Halogenatome, niedrigmole-
kulare Alkyl-, Trifluormethyl-, Cyan-, Rhodan-, Mercapto-,
niedrigmolekulare Alkylthio-, Acylthio-, Hydroxy-,
Methylendioxy-, niedrigmolekulare Alkoxy-, Acyloxy-,
Nitro-, Carboxy-, Carbalkoxy- oder Carbamoylgruppen
bedeuten, R₅ ein Wasserstoffatom oder einen Acylrest,
R₆ ein Wasserstoffatom, eine niedrigmolekulare Alkyl-

...

- 1 oder eine Aralkylgruppe und X ein Stickstoffatom oder
die CH-Gruppe darstellt und wobei die Acylreste sich
von der Kohlensäure, dem Kohlensäurehalbmorpholid, von
Kohlensäuremonoestern, von vorzugsweise substituierten.
5 Benzoessäuren und Pyridincarbonsäuren oder von gesättigten
oder ungesättigten, gegebenenfalls durch einen Morpholino-
rest substituierten niedrigmolekularen aliphatischen
Mono- oder Dicarbonsäuren ableiten.
Für diese Verbindungen wird eine antiphlogistische und
10 analgetische Wirksamkeit angegeben.

Weiterhin sind durch die belgische Patentschrift 736 139
Verbindungen der folgenden Formel bekannt:

15

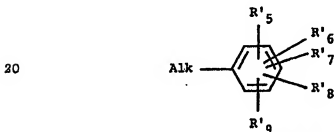


- 25 worin R₁ eine Aminogruppe oder eine durch niedrig-
molekulare Alkylreste mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen sub-
stituierte Aminogruppe bedeutet oder eine Aminogruppe
darstellt, die durch Kohlensäure, durch niedridmolekulare
30 aliphatische Kohlensäuremonoester, durch aromatische
Kohlensäuremonoester, durch gegebenenfalls substituierte
Benzoessäuren, durch gegebenenfalls substituierte ge-
sättigte oder ungesättigte, gerade oder verzweigte niedrig-
molekulare aliphatische Mono- oder Dicarbonsäuren mit

35

...

- 1 1 - 6 Kohlenstoffatomen oder durch das Kohlensäurehalb-
morpholid oder durch das Kohlensäurehalbpiperidid acyliert
ist, R_2 ein Wasserstoffatom oder die gleiche Gruppe wie
 R_1 ist, R_3 ein Wasserstoffatom oder die niedrigmolekulare
5 Alkylgruppe mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen oder eine Acyl-
gruppe, wie sie für die Acylierung von R_1 angegeben ist,
die Reste R_5 , R_6 , R_7 , R_8 und R_9 gleich oder verschieden
sind und Wasserstoff oder Halogenatome, Alkylgruppen
mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen, Trifluormethylgruppen,
10 Hydroxygruppen, Alkoxygruppen mit 1 - 6 Kohlenstoff-
atomen, Hydroxyalkylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen,
aliphatische Acylgruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen,
Carboxygruppen oder Carboxyalkylgruppen mit 1 - 6 Kohlen-
stoffatomen und R_4 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit
15 1 - 6 Kohlenstoffatomen oder die Gruppe



- 25 bedeuten, wobei Alk eine gegebenenfalls durch eine
Hydroxygruppe oder Alkylgruppe mit 1 - 6 Kohlenstoff-
atomen oder Alkoxygruppen mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen
substituierte gerade oder verzweigte Alkylengruppe mit
1 - 3 Kohlenstoffatomen ist und die Reste R'_5 , R'_6 ,
30 R'_7 , R'_8 und R'_9 gleich oder verschieden sind und die
gleiche Bedeutung wie die Reste R_5 - R_9 haben, wobei
mindestens einer der Reste R'_5 , R'_6 , R'_7 , R'_8 beziehungs-
weise R'_9 kein Wasserstoffatom ist, wenn Alk eine un-
substituierte Alkylengruppe ist und mindestens drei der
35 Reste R_5 , R_6 , R_7 , R_8 beziehungsweise R_9 keine Wasser-

...

1 stoffatome sind, wenn R_4 Wasserstoff oder eine Alkyl-
gruppe bedeutet.
Auch für diese Verbindungen wird eine antiphlogistische
und analgetische Wirkung angegeben.

5 Die Erfindung betrifft die durch die Patentansprüche
definierten Gegenstände.

10 Die Verbindungen der Formel I besitzen eine ausgeprägte
antiepileptische Wirkung mit langer Halbwertszeit in
epileptischen Patienten (zum Beispiel 10 Stunden). Diese
Wirkung ist insbesondere im Hinblick auf den eingangs
erwähnten vorbekannten Stand der Technik überraschend.

15 Die in der Formel I vorkommenden Reste R_2 , R_3 , R_4 und R_5
können jeweils gleich oder verschieden sein. Falls die
Reste R_2 , R_3 , R_4 und R_5 Alkylgruppen oder Alkylcarbonyl-
aminogruppen bedeuten, können die Alkylreste gerade oder
verzweigt sein. Dasselbe gilt hinsichtlich der Reste R
20 und R_1 , falls diese Alkyl- beziehungsweise Alkoxygruppen
darstellen. Falls die Reste R_2 , R_3 und/oder R_4 Halogen-
atome bedeuten, handelt es sich vorzugsweise um Fluor
und Chlor. Falls R eine Phenyl- C_1 - C_2 -alkoxygruppe dar-
stellt, handelt es sich insbesondere um eine Ethoxy-
25 gruppe, die in 8-Stellung (das heißt in 2-Stellung) durch
den Phenylrest substituiert ist (2-Phenyl-ethyl-(1)-oxy-
gruppe). Die vorkommenden Alkylgruppen sowie Alkoxy-
gruppen bestehen insbesondere aus einem oder zwei
C-Atomen, das heißt es handelt sich bei den Resten R,
30 sowie R_1 bis R_5 , falls diese Alkylgruppen, Alkoxygruppen
oder Alkylcarbonylaminogruppen darstellen, vorzugsweise
um Methyl-, Ethyl-, Methoxy- und Ethoxyreste. Falls der
Phenylrest (der die Reste R_2 bis R_5 enthält) einen

35

...

- 1 Substituenten enthält und dieser Substituent Halogen, CF_3 , C_1-C_4 -Alkylcarbonyl, C_1-C_4 -Alkylcarbonylamino oder Aminosulfonyl ist, sitzt dieser vorzugsweise in 4- oder 3-Stellung des Phenylringes; dies gilt auch,
- 5 wenn dieser Phenylring zusätzliche Alkylsubstituenten enthält. Alkylsubstituenten des vorstehend erwähnten Phenylrestes sitzen vorzugsweise in den 2-Stellungen und/oder der 4-Stellung des Phenylringes.
- Beispiele für Verbindungen der Formel I mit anti-epileptischer Wirkung sind:
- 10 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-benzylamino-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-ethyl-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(3,5-dimethyl-benzylamino)-pyridin;
- 15 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-acetyl-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(α -methyl-4-fluor-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(3-fluor-benzylamino)-pyridin;
- 20 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-chlor-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-aminosulfonyl-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-trifluormethyl-benzylamino)-pyridin;
- 25 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-methylcarbonylamino-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(3,4,6-trimethyl-benzylamino)-pyridin;
- 30 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,3,4-trimethyl-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-triethyl-benzylamino)-pyridin;
- 35 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,6-dimethyl-4-ethyl-benzylamino)-pyridin;

...

- 1 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2-fluor-4-methyl-benzylamino)-
pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4-dimethyl-5-chlor-benzyl-
amino)-pyridin;
5 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4-dimethyl-5-fluor-benzyl-
amino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl-3-fluor-benzyl-
amino)-pyridin;
2-Amino-3-acetylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin;
10 2-Amino-3-phenoxy-carbonylamino-6-benzylamino-pyridin;
2-Amino-3-phenoxy-carbonylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-
pyridin;
2-Amino-3-phenethoxy-carbonylamino-6-benzylamino-pyridin;
2-Amino-3-phenethoxy-carbonylamino-6-(3-trifluormethyl-
15 benzylamino)-pyridin.

20

25

30

35

1 Die antiepileptische Wirkung der Verbindungen der Formel I ist im Tierversuch als antikonvulsive Wirkung meßbar. Die Verbindungen I zeigen daher am maximalen Elektroschock an der Maus eine gute antikonvulsive Wirkung.

5 Beispielsweise tritt bei obengenannter Versuchsmethode bei einer Dosis von 40 mg / Körpergewicht der Maus die antikonvulsive Wirkung auf. Diese antikonvulsive Wirkung ist mit der Wirkung des bekannten Arzneimittels
10 "Valproate" (Valproinsäure-Salz) vergleichbar. Die niedrigste, bereits wirksame Dosis in dem obengenannten Tierversuch ist beispielsweise

0,2 mg/kg oral
15 0,05 mg/kg intravenös.

Als allgemeiner Dosissbereich für die antikonvulsive Wirkung bei der Maus kommt beispielsweise in Frage:

20 0,2-2000 mg/kg oral, insbesondere 40 mg/kg,
0,05-500 mg/kg intravenös, insbesondere 10 mg/kg.

Indikationen für die die erfindungsgemäßen Verbindungen in Betracht kommen können: Epilepsie.

25 Im einzelnen geht die antikonvulsive Wirkung der Verbindungen der Formel I beispielsweise aus der folgenden Tabelle hervor:

30

...

35

Tabelle 1

Antikonvulsive Wirkung von Verbindungen der Formel I bei der Maus; ausgedrückt als ED 50 in mg/kg bei intraperitonealer Applikation

Verbindung Chiffre- Nummer	TD 50	maximaler Elektro- schock (MES) ED 50	Metrazol-Test (Met) ED 50
D 7175	45.6	19.7/2.3	9.46/4.8
D 10 328	1.09	1.97/0.55	1.01/1.08
D 10 981	32.7	17.2/1.90	9.07/3.61
D 11 208	76.3	27.9/2.73	11.2/6.81
D 9663	142.3	123.8/1.15	57.2/2.49
D 9389	23.9	14.6/1.64	10.0/2.39
D 9998	37.7	22.5/1.67	20.3/1.86
D 13 223	201.0	84.3/2.38	93.8/2.14
D 10 558	73.9	53.8/1.37	18.4/4.0
D 9805	529.6	107.7/4.9	549.8/0.96

TD 50: ist die ED 50 für das Verhalten der Mäuse am Versuchsmodell des rotierenden Stabes in mg/kg bei intraperitonealer Applikation. Die TD 50 ist ein Maß für die unerwünschte neurotoxische Nebenwirkung.

1 Fortsetzung Tabelle 1:

Die Zahlen hinter dem Schrägstrich in den Spalten 3
und 4 bedeuten jeweils den Quotienten TD 50/ED 50. Sie
5 geben also die therapeutische Breite bezüglich der
unerwünschten neurotoxischen Nebenwirkung (gemessen am
Modell des rotierenden Stabes) an.

Verbindungen gemäß den Chiffre-Nummer:

- 10 D 7175: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-benzylamino-
pyridin-hydrochlorid;
D 10 328: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethyl-
benzylamino)-pyridin-hydrochlorid;
D 10 981: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(3-fluor-benzyl-
15 amino)-pyridin-hydrochlorid;
D 11 208: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-trifluormethyl-
benzylamino)-pyridin-hydrochlorid;
D 9663: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-methylcarbonyl-
amino-benzylamino)-pyridin-hydrochlorid;
20 D 9389: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-chlor-benzyl-
amino)-pyridin-hydrochlorid;
D 9998: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-fluor-benzyl-
amino)-pyridin-hydrochlorid;
D 13 223: 2-Amino-3-acetamino-6-(4-fluor-benzylamino)-
25 pyridin-hydrochlorid;
D 10 558: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-methylcarbonyl-
benzylamino)-pyridin;
D 9805: 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-aminosulfonyl-
benzylamino)-pyridin.
80

Beschreibung der Versuchsmethoden zur Prüfung der anti-
konvulsiven Wirkung:

- 1 Alle Versuche wurden mit männlichen Carworth Farms-Mäusen durchgeführt.

Die Substanzen wurden in drei Dosen (30, 100, 300 mg/kg) getestet (600 mg/kg wurde mitgeprüft, wenn eine ausreichende Substanzmenge vorhanden war). Die Substanzen wurden jeweils in 30 %iger wässriger Polyethylenglykol-Lösung gelöst.

- 10 1. MES - maximaler Elektroschock-Anfalls-Test
Ein maximaler Elektroschock-Anfall wird erreicht durch Wechselstrom (60 Hz, 50 mA Intensität), mit dem die Maus 0,2 Sekunden lang über Corneal-Elektroden gereizt wird. Eine 5 - 7 mal schwächere
15 Reizintensität reicht aus, um einen minimalen Elektroschock-Anfall zu erzeugen. Ein Tropfen 0,9 % NaCl-Salzlösung wird vor dem Anbringen der Elektroden ins Auge gegeben, um dem Tod der Tiere vorzubeugen. Die
20 Testsubstanzen werden vor der Reizung mit dem Wechselstrom intraperitoneal verabreicht. Aufhebung der tonischen Streckungskomponente des Anfalls (hintere Extremitäten) wird als Schutzwirkung angesehen. Die Ergebnisse werden wie folgt dargestellt:

25 Anzahl der Tiere mit Schutzwirkung /
Gesamtzahl der Testtiere.

- 30 2. s.c. Met - Subcutaner Pentetrazol-Anfalls-Schwellen-Test
85 mg/kg Pentetrazol (ruft in mehr als 95 % der Mäuse Anfälle hervor) wird subcutan als 0,5 %
Lösung appliziert (unter die Nackenhaut). Das Tier wird 30 Minuten lang beobachtet. Das Ausbleiben
85 eines deutlich wahrnehmbaren Anfalls (einmaliges

...

1 Auftreten von chronischen Spasmen von 5 Sekunden
 Dauer) aufgrund der vorhergehenden intraperitonealen
 Applikation der Testsubstanzen wird als Schutz-
 wirkung gewertet (die Testsubstanzen werden vor der
 5 Pentetrazol-Applikation intraperitoneal appliziert).
 Die Ergebnisse werden wie folgt dargestellt:

Anzahl der Tiere mit Schutzwirkung /
 Gesamtzahl der Testtiere.

10

3. TD 50 - neutrotoxische Wirkung

Der Test am rotierenden Stab wird zur Beurteilung
 der Neurotoxizität herangezogen. Die Tiere werden
 auf einen rotierenden (6 Umdrehungen pro Minute)
 16 Plastikstab mit einem Durchmesser von 2,54 cm ge-
 setzt. Normale unbehandelte Mäuse können unbegrenzt
 auf dem mit dieser Geschwindigkeit rotierenden Stab
 verbleiben. Als neurologisch toxisch wird ein Tier
 20 bezeichnet, wenn es innerhalb einer Minute vom
 rotierenden Stab fällt.
 Die Ergebnisse werden wie folgt dargestellt:

Anzahl der Tiere die fallen /
 Gesamtzahl der Testtiere.

25

Beispiele für die Toxizität an der Maus per os (aus-
 gedrückt als LD 50 in mg/kg) sind die folgenden:

30	Chiffre	LD 50 / Maus per os
	D 7175	402
	D 10 328	127
	D 10 981	2061
85	D 9389	1250-1500
	D 9998	617

...

- 1 Die Bestimmung der oralen Toxizität an der weissen Maus erfolgte in der internationalen Versuchsanordnung nach Miller & Tainter (Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. 57, 261 (1944)) bei einer Beobachtungszeit von 24 Stunden.
- 5 Die Toxizität wird als LD 50 in mg/kg angegeben. Die LD 50 ist diejenige Dosis, die bei 50 % der eingesetzten Tiere zum Tode führt.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können im allgemeinen zwischen 0,2 bis 2000, vorzugsweise 40 bis 300 mg der erfindungsgemäßen aktiven Komponente(n) enthalten.

Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Zäpfchen, Salben, Gelees, Cremes, Puder, Stäubepulver, Aerosolen oder in flüssiger Form erfolgen. Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: Ölige oder alkoholische beziehungsweise wässrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen. Bevorzugte Anwendungsformen sind Tabletten, die zwischen 0,2 und 2000 mg oder Lösungen, die zwischen 0,5 bis 30 % an aktiver Substanz enthalten.

Die Einzeldosis der erfindungsgemäßen aktiven Komponenten kann beispielsweise liegen

- a) bei oralen Arzneiformen zwischen 0,2 bis 2000 mg, vorzugsweise 10 bis 300 mg, insbesondere 40 bis 200 mg;
- 30 b) bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 0,05 bis 500 mg, vorzugsweise 10 mg;
- c) : bei Arzneiformen zur rektalen oder vaginalen Applikation zwischen 0,5 bis 5000, vorzugsweise 50 mg.
- 85

- Die Dosen sind jeweils bezogen auf die freie Base -

...

- 1 Beispielsweise können 3 mal täglich 1 bis 4 Tabletten mit einem Gehalt von 0,2 bis 2000 mg wirksamer Substanz oder zum Beispiel bei intravenöser Injektion 1 bis 4 mal täglich eine Ampulle von 1 bis 5 ml Inhalt mit 5 bis 1500 mg Substanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 10 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll nicht über 4000 mg liegen.
- 10 Beispielsweise können Dosierungen gemäß Tabelle 2 empfohlen werden.

Tabelle 2

15	Verbindung	Einzeldosis in mg, kann beispielsweise 1- bis 3-mal täglich verabreicht werden	maximale Tagesdosis in mg
20	D 9998	100 - 300	800
	D 7175	100 - 300	800
	D 10 328	10 - 50	150
	D 10 981	100 - 300	2000
	D 11 208	100 - 300	800
25	D 9663	300 - 500	1000
	D 9389	80 - 200	1500
	D 13 223	200 - 600	3000
	D 10 558	100 - 300	800
30	D 9805	200 - 400	3000

- Die akute Toxizität der erfindungsgemäßen Verbindungen an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 mg/kg; Methode nach Miller und Tainter: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261) liegt beispielsweise bei oraler Appli-
- 85 kation zwischen 10 und 10000 mg/kg (beziehungsweise oberhalb 10000 mg/kg.

1 Die Verbindungen der Formel I sind zur Herstellung
pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zubereitungen ge-
eignet. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen bezie-
hungsweise Arzneimittel enthalten als Wirkstoff einen
5 oder mehrere der Verbindungen der Formel I, gege-
benenfalls in Mischung mit anderen pharmakologisch be-
ziehungsweise pharmazeutisch wirksamen Stoffen. Die
Herstellung der Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise,
wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfs-
10 stoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungs-
mittel verwendet werden können.

Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Bei-
spiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Litera-
turstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und
15 angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben
sind: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie,
Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical
Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 u. ff.,
H.v.Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und
20 angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, 1961,
Seite 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfs-
stoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete
Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

25 Beispiele hierfür sind Gelatine, natürliche Zucker wie
Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke
(zum Beispiel Maisstärke), Alginsäure, Tylose, Talkum,
Lycopodium, Kieselsäure (zum Beispiel kolloidale), Cel-
lulose, Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseäther,
30 bei denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit
niederen gesättigten aliphatischen Alkoholen und/oder
niederen gesättigten aliphatischen Oxyalkoholen ver-
äthert sind, zum Beispiel Methyloxypopylcellulose),

35

...

- 1 Stearate, Magnesium- und Calciumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen, insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette, insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnussöl, Rizinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl, Mono-, Di- und Triglyceride von gesättigten Fettsäuren $C_{12}H_{24}O_2$ bis $C_{18}H_{36}O_2$ und deren Gemische), pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole und Polyglykole wie 10 Polyäthylenglykole sowie Derivate hiervon, Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-Atome, insbesondere 10 bis 18 C-Atome) mit einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Di- 15 äthylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit und so weiter, die gegebenenfalls auch veräthert sein können, Benzylbenzoat, Dioxolane, Glycerinformale, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyglycoläther mit C_1 - C_{12} -Alkoholen, Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Äthylcarbonate, 20 Silicone (insbesondere mittelviskose Dimethylpolysiloxane) Magnesiumcarbonat und ähnliche.

Zur Herstellung von Lösungen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel 25 in Frage, wie zum Beispiel Äthanol, 1,2-Propylenglykol, Polyglykole und deren Derivate, Dimethylsulfoxyd, Fettalkohole, Triglyceride, Partialester des Glycerins, Paraffine und ähnliche.

- 30 Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emulgatoren, verwendet werden. Als Lösungsvermittler und Emulgatoren kommen beispielsweise in Frage: Polyvinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitan- 35 trioleat, Lecithin, Acacia, Tragacanth, polyoxyäthyl-

1 tes Sorbitanmonooleat, polyoxyäthylierte Fette, poly-
oxyäthylierte Oleotriglyceride, linolisierte Oleotri-
glyceride, Polyäthylenoxyd-Kondensationsprodukte von
Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fettsäuren oder
5 auch 1-Methyl-3-(2-hydroxyäthyl)-imidazolidon-(2). Poly-
oxyäthyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden
Stoffe Polyoxyäthylenketten enthalten, deren Polymeri-
sationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und ins-
besondere zwischen 10 bis 20 liegt.
10 Solche polyoxyäthylierten Stoffe können beispielsweise
durch Umsetzung von hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen
(beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte
Verbindungen wie zum Beispiel solchen die Ölsäurereste
enthalten) mit Äthylenoxyd erhalten werden (zum Beispiel
15 40 Mol Äthylenoxyd pro Mol Glycerid).
Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnussöl,
Rhinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl (siehe auch
Dr. H.P. Fiedler "Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie,
Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, Seite 191 bis 195).

20 Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln,
Stabilisatoren, Puffersubstanzen, zum Beispiel Calcium-
hydrogenphosphat, kolloidales Aluminiumhydroxyd, Ge-
schmackskorrigentien, Antioxydantien und Komplexbildnern
25 (zum Beispiel Äthylendiaminotetraessigsäure) und der-
gleichen möglich. Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung
des Wirkstoffmoleküls mit physiologisch verträglichen
Säuren oder Puffern auf einen pH-Bereich von ca. 3 bis 7
einzustellen. Im allgemeinen wird ein möglichst neu-
30 traler bis schwach saurer (bis pH 5) pH-Wert bevorzugt.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriummetabi-
sulfid, Ascorbinsäure, Gallussäure, Gallussäure-alkyl-
ester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajaretssäure,
35 Tocopherole sowie Tocopherole + Synergisten (Stoffe
die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, bei-

...

1 spielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure) zur
Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die anti-
oxygene Wirkung der Tocopherole erheblich.

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbin-
5 säure, p-Hydroxybenzoesäureester (zum Beispiel Nieder-
alkylester), Benzoesäure, Natriumbenzoat, Trichloriso-
butylalkohol, Phenol, Kresol, Benzethoniumchlorid und
Formalinderivate in Betracht.

10 Die pharmazeutische und galenische Handhabung der er-
findungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach den üblichen
Standardmethoden. Beispielsweise werden Wirkstoff(e) und
Hilfs- beziehungsweise Trägerstoffe durch Rühren oder
Homogenisieren (zum Beispiel mittels üblicher Mischgeräte)
15 gut vermischt, wobei im allgemeinen bei Temperaturen
zwischen 20 und 80° C, vorzugsweise 20 bis 50° C, ins-
besondere bei Raumtemperatur gearbeitet wird. Im übrigen
wird auf das folgende Standardwerk verwiesen: Sucker,
Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-
20 Verlag Stuttgart, 1978.

Die Applikation der Wirkstoffe beziehungsweise der
Arzneimittel kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in
das Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral,
25 pulmonal, rectal, nasal, vaginal, lingual, intravenös,
intraarteriell, intrakardial, intramuskulär, intra-
peritoneal, intracutan, subcutan.

Insbesondere ist auch der Zusatz anderer Arzneimittel-
30 wirkstoffe möglich beziehungsweise günstig.

Die Herstellung der Verbindungen der Formel I kann gemäß
den belgischen Patenten 698 384, 764 362 und 736 139 er-
folgen beziehungsweise analog zu den dort angegebenen
35 Verfahren. In den Beispielen ist die Herstellung einiger
Verbindungen beschrieben. Natürlich kann die Herstellung
auch nach dem Verfahren von Anspruch 19 erfolgen.

...

- 1 Je nach den Verfahrensbedingungen und Ausgangsstoffen erhält man die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I in freier Form oder in Form ihrer Salze. Diese Salze können in an sich bekannter Weise, beispielsweise
- 5 mit Alkali oder Ionenaustauschern, wieder in die freie Base übergeführt werden. Von letzterer lassen sich durch Umsetzung mit organischen oder anorganischen Säuren wieder die Salze gewinnen. Als solche Säuren seien beispielsweise genannt: Halogenwasserstoffsäuren,
- 10 Schwefelsäure, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure, organische Mono-, Di- oder Tricarbonsäuren der aliphatischen, alicyclischen, aromatischen oder heterocyclischen Reihe sowie Sulfonsäuren. Beispiele hierfür sind: Ameisen-, Essig-, Propion-, Bernstein-, Glykol-,
- 15 Milch-, Apfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Malein-, Fumar-, Hydroxymalein- oder Brenztraubensäure; Phenyl-essig-, Benzoe-, p-Amino-benzoe-, Anthranil-, p-Hydroxybenzoe-, Salicyl- oder p-Aminosalicylsäure, Embonsäure, Methansulfon-, Äthansulfon-, Hydroxyäthansulfon-,
- 20 Äthylensulfonsäure; Halogenbenzolsulfon-, Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäure oder Sulfanilsäure. Die Überführung eines Salzes einer Verbindung der Formel I in ein anderes Salz ist beispielsweise in Beispiel 10 beschrieben.
- 25 Die erhaltenen Verbindungen, die optisch aktive Kohlenstoffatome enthalten und in der Regel als Racemate anfallen, können in an sich bekannter Weise zum Beispiel mittels einer optisch aktiven Säure in die optisch aktiven Isomeren gespalten werden.
- 30 Es ist aber auch möglich, von vornherein optisch aktive beziehungsweise auch diastereomere Ausgangsstoffe einzusetzen, wobei dann als Endprodukt eine entsprechende reine optisch aktive Form beziehungsweise diastereomere Konfiguration erhalten wird.

35

...

- 1 Die Erfindung betrifft auch eine neue Verbindungsgruppe
der Formel I' gemäß den Ansprüchen 9 - 19. Diese Ver-
bindungen der Formel I' stellen eine kleinere Ver-
bindungsgruppe innerhalb der Verbindungsgruppe der
5 Formel I dar, wobei es sich im Gegensatz zu den Ver-
bindungen der Formel I, von denen eine größere Zahl
bereits bekannte Verbindungen sind, sämtlich um
neue Verbindungen handelt. Die Verbindungen der Formel I'
besitzen selbstverständlich ebenfalls die ausgeprägte
10 antiepileptische Wirkung mit langer Halbwertszeit in
epileptischen Patienten (zum Beispiel 10 Stunden). Diese
Wirkung ist insbesondere im Hinblick auf den eingangs
erwähnten vorbekannten Stand der Technik überraschend.
- 15 Falls der Rest R'_2 der Formel I' eine Alkylcarbonyl-
gruppe oder Alkylcarbonylaminogruppe bedeutet, können
die Alkylreste gerade oder verzweigt sein. Dasselbe
gilt hinsichtlich des Restes R' der Formel I, falls
dieser einen Alkyl- beziehungsweise Alkoxyrest dar-
20 stellt. Falls R' eine Phenyl- C_1-C_2 -alkoxygruppe dar-
stellt, handelt es sich insbesondere um eine Ethoxy-
gruppe, die in β -Stellung (das heißt in 2-Stellung)
durch den Phenylrest substituiert ist (2-Phenyl-ethyl-(1)-
oxy-gruppe). Die vorkommenden Alkylgruppen sowie Alkoxy-
25 gruppen bestehen insbesondere aus einem oder zwei
C-Atomen, das heißt es handelt sich bei den Resten R' ,
sowie R'_2 , falls diese Alkylgruppen, Alkoxygruppen,
Alkylcarbonylgruppen oder Alkylcarbonylaminogruppen
darstellen, vorzugsweise um Methyl-, Ethyl-, Methoxy-
30 und Ethoxyreste.

Beispiele für die neuen Verbindungen der Formel I' mit
antiepileptischer Wirkung sind:

35

...

- 1 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-acetyl-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-aminosulfonyl-benzylamino)-pyridin;
- 5 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-trifluormethyl-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-methylcarbonylamino-benzyl-amino)-pyridin;
- 10 2-Amino-3-acetylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin;
2-Amino-3-phenoxy-carbonylamino-6-benzylamino-pyridin;
2-Amino-3-phenoxy-carbonylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin;
- 15 2-Amino-3-phenethoxy-carbonylamino-6-benzylamino-pyridin;
2-Amino-3-phenethoxy-carbonylamino-6-(3-trifluormethyl-benzylamino)-pyridin.

Für die Verbindungen der Formel I' (siehe Anspruch 9) liegt die Toxizität an der Maus per os (ausgedrückt als LD 50 in mg/kg) beispielsweise zwischen 100 - 2000.

...

25

30

35

- 1 Zu dem Verfahren a) von Anspruch 19
Für die Reduktion entsprechend dem Verfahren a) hat
sich als besonders geeignet die katalytische Hydrierung
erwiesen. Als Katalysatoren kommen zum Beispiel in Frage:
5 Raney-Nickel, Edelmetalle wie Palladium und Platin sowie
Verbindungen davon, mit und ohne Träger, wie beispiels-
weise Bariumsulfat, Calciumsulfat und so weiter. Es
empfiehlt sich, die Hydrierung der Nitrogruppe bei
Temperaturen zwischen 20 und 100° C und einem Druck
10 von ungefähr 1 bis 70 bar in einem Lösungsmittel vorzu-
nehmen. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise
C₁-C₄-Alkanole, cyclische Ether wie Dioxan, Tetra-
hydrofuran, Methoxy-ethanol, Wasser, aromatische Kohlen-
wasserstoffe (Benzol, Toluole, Xylole) sowie Gemische
15 dieser Mittel. Für die anschließende Isolierung der
reduzierten Verbindungen kann es in manchen Fällen von
Vorteil sein, wenn zu Beginn dem zu hydrierenden Gemisch
Trockenmittel, wie wasserfreies Natrium- oder Magnesium-
sulfat zugesetzt werden.
20
Die Reduktion kann aber auch mit naszierendem Wasserstoff
beispielsweise Zink/Salzsäure, Zinn/Salzsäure, Eisen/
Salzsäure oder mit Salzen des Schwefelwasserstoffs in
Alkohol/Wasser bei etwa 70 bis etwa 120° C oder mit
25 aktiviertem Aluminium in wasserhaltigem Äther bei 20
bis 40° C oder mit Zinn(II)-Chlorid/Salzsäure durchge-
führt werden.
Falls eine Ausgangsverbindung eingesetzt wird, die eine
Oxogruppe enthält (zum Beispiel Alkylcarbonyl) kann es
30 zweckmäßig sein, diese Oxogruppe durch übliche Acetal-
bildung (zum Beispiel in Form des Äthylenacetals) zu
schützen. Dies gilt insbesondere für die katalytische
Hydrierung.
35
Das so erhaltene Reaktionsprodukt wird zweckmäßig so-
fort in der anfallenden Reaktionsmischung mit einer

...

1 Verbindung umgesetzt, die geeignet ist, ein Wasserstoff-
atom der durch die Reduktion erhaltenen 3-ständigen
Aminogruppe durch die Gruppe -COR' zu ersetzen, ohne daß
das 2,3-Diamino-6-benzylamino-pyridin-derivat isoliert
5 werden muß. Insbesondere gilt dies für den Fall der
katalytischen Hydrierung. Selbstverständlich kann diese
zuletzt genannte Verbindung auch isoliert werden und
dann die R'CO-Gruppe eingeführt werden. Die Einführung
der R'CO-Gruppe kann in der hierfür üblichen Weise mit
10 den hierfür üblichen Reagenzien erfolgen. Beispiele
für solche Reagenzien sind: Halogenameisensäureethyl-
ester, wie Chlor-, Brom- oder Jodameisensäureethyl-
ester, -phenylester oder -phenyl-C₁-C₂-alkylester.
Falls R' eine C₁-C₄-Alkylgruppe ist, kommen als Acylierungs-
15 mittel zum Beispiel die Halogenide (Chloride, Bromide,
Jodide) oder Anhydride der C₁-C₄-Alkylcarbonsäuren in
Frage. Da die freien Amine der Formel I', worin die
Gruppe -COR' Wasserstoff ist, sauerstoffempfindlich sind,
wird zweckmäßig unter Stickstoffatmosphäre gearbeitet.

20 Die Einführung der R'CO-Gruppe wird im allgemeinen in
einem inerten Lösungs- oder Suspensionsmittel bei
Temperaturen zwischen 0 bis 60° C, insbesondere 5 bis
40° C, vorzugsweise 20 bis 25° C durchgeführt. Als
25 Lösungsmittel kommen beispielsweise in Betracht: Ge-
sättigte alicyclische und cyclische Ether (Dioxan,
Tetrahydrofuran, niedere Dialkylether wie Diethyl-
ether, Diisopropylether), niedere Alkanole wie Ethanol,
Isopropanol, Butanol, niedere aliphatische Ketone
30 (Aceton, Methylethylketon), niedere aliphatische Kohlen-
wasserstoffe oder Halogenkohlenwasserstoffe (Methylen-
chlorid, Chloroform, 1,2-Dichlorethan), aromatische
Kohlenwasserstoffe (Benzol, Toluol, Xylol), niedere
Dialkylamide von niederen gesättigten aliphatischen
35 Carbonsäuren (Dimethylformamid, Dimethylacetamid),
Tetramethylharnstoff, N-Methylpyrrolidon, Dimethyl-

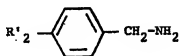
...

1 sulfoxid beziehungsweise Mischungen dieser Mittel.

Im allgemeinen werden die Reaktionskomponenten in
 5 molaren Mengen umgesetzt. Gegebenenfalls kann es je-
 doch zweckmäßig sein, eine Reaktionskomponente in
 leichtem Überschuß einzusetzen. Gegebenenfalls kann
 die Umsetzung auch in Gegenwart von basischen be-
 ziehungsweise säurebindenden Mitteln, wie Alkali-
 carbonaten (Pottasche, Soda), Alkalihydrogencarbonaten,
 10 Alkaliacetaten, Alkalihydroxyden oder tertiären Aminen
 (beispielsweise Triethylamin) durchgeführt werden.
 Letzteres gilt insbesondere, wenn Halogenameisensäure-
 ester eingesetzt werden.

15 Die Ausgangsstoffe der Formel II' sind bekannt oder
 werden durch Umsetzung von 2-Amino-3-nitro-6-chlor-
 pyridin mit Aminen der Formel

20



25

mit oder ohne Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen
 0 bis 200° C gegebenenfalls in Gegenwart eines zusätz-
 30 lichen Salzsäureakzeptors analog der in den belgischen
 Patentschriften 698 384, 764 362 oder 736 139 be-
 schriebenen Weise oder gemäß der deutschen Patent-
 schrift 1 795 797 erhalten werden.

35

...

- 1 Zu den Verfahren b) und c) des Anspruchs 19
Das Verfahren b) wird zweckmäßig bei Temperaturen zwischen
80 bis 250° C ausgeführt, wobei falls Z eine Hydroxygruppe
bedeutet, gegebenenfalls auch höhere Temperaturen bis zu
5 400° C erforderlich sind. Der Verfahrensweg c) wird zweck-
mäßig bei Temperaturen zwischen 20 bis 150° C durchge-
führt.

- Als Lösungsmittel für die Verfahren b) und c) kommen
10 beispielsweise in Frage: Wasser, Alkohole, Benzol,
Toluol, Dioxan, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon,
Dimethylsulfoxyd, Sulfolan, Tetramethylharnstoff und so
weiter.

- 15 Unter den Kondensationsmitteln, die für das Verfahren b)
falls Z oder Y ein Halogenatom bedeutet, in Be-
tracht kommen, sind in erster Linie beispielsweise
Natriumacetat, Natriumamid, Alkalicarbonat und tertiäre
Amine zu nennen. Zinkchlorid, Phosphoroxychlorid,
20 p-Toluolsulfonsäure, Jod und dergleichen können bei-
spielsweise als Kondensationsmittel dienen, falls Z
eine Aminogruppe bedeutet. Zinkchlorid, Calciumchlorid
und Triäthylphosphat können beispielsweise Verwendung
finden, falls Z oder Y eine Hydroxylgruppe oder die
25 Gruppe -OH bedeuten. Die gegebenenfalls sich anschließende
Acylierung der 3-ständigen Aminogruppe (Einführung von
R'CO-) kann nach den bekannten Methoden mit den ent-
sprechenden Estern durchgeführt werden. (Siehe hierzu
bei Verfahren a) von Anspruch 19)

- 30 Ausgangsstoffe der Formel III', worin V die Gruppe R'CO-
und Y die Aminogruppe ist, können aus 2,3,6-Triamino-
pyridin durch Einführung der R'CO-Gruppe erhalten werden
(siehe hierzu bei Verfahren a) von Anspruch 19. Ausgangs-
35

1 stoffe der Formel III', worin Y Halogen ist, können durch
 Reduktion von 2-Amino-3-nitro-6-chlor-pyridin und an-
 schließender Einführung der Gruppe R'CO- erhalten werden.
 Zur Herstellung von entsprechenden Ausgangsverbindungen
 5 die in 6-Stellung ein Bromatom haben, wird beispiels-
 weise das 2-Amino-3-nitro-6-chlor-pyridin mit einer
 gesättigten, wässrig-alkoholischen Ammoniaklösung im
 Autoklav bei 100 bis 120° C einige Stunden (2 bis 4)
 10 erhitzt und das dabei gebildete 6-Aminopyridin-derivat
 dann in bekannter Weise diazotiert und nach den Be-
 dingungen der Sandmeyerreaktion beziehungsweise modi-
 fizierten Sandmeyerreaktion in Gegenwart von Brom-
 idionen und/oder entsprechenden Kupfer-(I)-Salzen (CuBr,
 CuCl) unter Erwärmen umgesetzt. Als Lösungsmittel eignen
 15 sich hierfür Wasser-Alkohol-Gemische, oder Gemische von
 Wasser, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxyd.

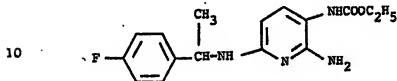
Ausgangsstoffe der Formel III', worin Y eine Hydroxy-
 gruppe, eine niedere Alkoxygruppe oder eine Phenoxy-
 20 gruppe ist, können beispielsweise wie folgt erhalten
 werden: 2,6-Dichlor-3-nitro-pyridin wird mit einem
 Äquivalent eines niederen Alkoholats oder Alkaliphenolat
 oder einem Äquivalent Alkali gegebenenfalls in Gegen-
 wart eines tertiären Amins in einem polaren Lösungs-
 25 mittel (niedere Alkohole, Tetrahydrofuran) bei Tempera-
 turen zwischen -50 bis +100° C, vorzugsweise zwischen
 -50 und +10° C umgesetzt und in der erhaltenen Verbindung
 die Nitrogruppe durch Hydrierung in Gegenwart von Raney-
 Nickel oder sonstigen Edelmetallkatalysatoren wie
 30 Palladium oder Platin, beispielsweise bei Temperaturen
 zwischen 20 und 150° C in einem Lösungsmittel wie Alkoholen,
 Dioxan, Tetrahydrofuran zur Aminogruppe reduziert. In den
 so erhaltenen Verbindungen kann dann gegebenenfalls die
 Gruppe R'CO- durch Umsetzung mit dem entsprechenden Säure-
 35 halogenid eingeführt werden (siehe bei Verfahren a) von
 Anspruch 19.

...

1 Beispiel 1

2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(α -methyl-4-fluor-benzyl-
amino)-pyridin

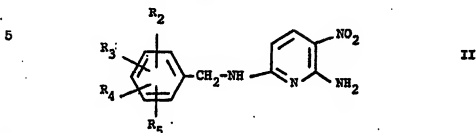
5



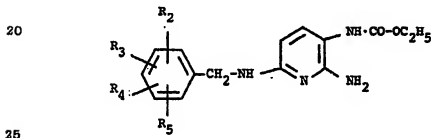
15 35 g 2-Amino-3-nitro-6-(α -methyl-4-fluorbenzylamino)-
pyridin werden mit 10 g Ra-Nickel und 30 g Magnesium-
sulfat in 500 ml Dioxan im Autoklaven bei 55° C hydriert.
Der Katalysator wird sodann unter Stickstoff abgesaugt,
mit wenig Dioxan nachgewaschen und das Filtrat mit
20 13,8 ml Chlorameisensäureethylester versetzt. Das
Reaktionsprodukt wird mit Ether und Benzin als Öl
aus der Lösung gefällt. Die ölige Verbindung nimmt
man in Wasser auf, stellt mit 2N-Natronlauge alkalisch
und extrahiert die Base mit Ether. Die etherische Phase
25 wird mit isopropanolischer Salzsäure versetzt, wobei
ein sirupähnlicher Niederschlag ausfällt, der nach
2 Stunden kristallisiert. Die Kristalle des Hydro-
chlorids werden abgesaugt, gut mit einem Aceton/Ether-
Gemisch nachgewaschen und anschließend getrocknet.
30 Ausbeute: 35 g
F. des Hydrochlorids 160° C.

...

1 Analog Beispiel 1 werden die in Tabelle 3 aufgeführten
Nitro-Verbindungen der Formel



in Gegenwart von Raney-Nickel und Magnesiumsulfat
unter einem Wasserstoffdruck von 40 bar (falls nichts
15 anderes angegeben ist) hydriert und anschließend mit
Chlorameisensäureethylester zu den Endverbindungen



umgesetzt (Beispiele 2-7). Bei Beispiel 8 wird anstelle
von Chlorameisensäureethylester mit Acetylchlorid
acyliert; man erhält daher als Endprodukt das 2-Amino-
30 3-acetamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin. Bei Bei-
spiel 9 wird nach der Hydrierung mit Chlorameisensäure-
phenylethylester acyliert; man erhält hier das 2-Amino-
3-phenylethoxycarbonylamino-6-benzylamino-pyridin.

35

...

1 In Spalte 9 von Tabelle 3 ist die Aufarbeitung nach
dem Zusatz des Acylierungsmittels angegeben. Falls
in dieser Spalte 9 nichts angegeben ist, bedeutet
dies, daß das Endprodukt nach Zusatz des Chlorameisen-
5 säureethylesters beziehungsweise des Chlorameisensäure-
phenylethylesters oder des Acetylchlorids aus der
Reaktionsmischung in Form des Hydrochlorids aus-
kristallisiert (sofort oder im Verlauf von 1 - 12
10 Stunden). In diesen Fällen wird das Endprodukt abge-
saugt, gewaschen, im Vakuum getrocknet und gegebenen-
falls umkristallisiert. Falls das Endprodukt um-
kristallisiert wurde, ist das verwendete Lösungsmittel
in Spalte 7 der Tabelle 3 angegeben.

15

...





20

25

30

35

Tabelle 3

Beispiel-Nr.		Nitro-Verbindung II g	Ra-Nickel/MgSO ₄ in g	Temperatur der Hydrierung	Chloramaisäure-ethylester ml	F. des Endproduktes C° als Hydrochlorid	Ausbeute g	Aufarbeitung
2		8,5	6/20	40° C	3	200	9	
3		25	5/20	50° C	9,3	205	26	
4		12	9/30	90° C	4,5	211-212	8	das Reaktionsprodukt fällt ölig aus und kristallisiert nach kurzen Stehen; Umkristallisation zuerst aus Wasser, dann aus Isopropanol

1

5

10

15





20

25

30

35

Fortsetzung Tabelle 3




Beispiel-Nr.		Nitro-Verbindung II g	Ra-Nickel/ MgSO ₄ in g	Temperatur der Hydrisierung	Chloranil- säure- ethyl- ester ml	P. des Endpro- duktes C ¹ als Hydro- chlorid	Ausbeute g	Aufarbeitung
5		65	30/60	80° C	22,2	168-171	45	wie bei Beispiel 4, zusätzlich Ether- zusatz, Umkristalli- sation aus Methanol
6		42,5	15/30	40° C	16,8	212-213; Methanol	26	Absaugen nach 12 Stunden
7		44,5	30/60	60° C	16,5	203-206	10	Ankochen und Absaugen nach Stehen über Nacht

1) Als Ausgangsverbindung II wird die geschützte Keto-Verbindung (in Form des Ethylacetats) eingesetzt.

337593

1
5
10
15
20
25
30
35

Fortsetzung Tabelle 3

Beispiel-Nr.		Nitro-Verbindung II g	Ba-Nickel/HgSO ₄ in g	Temperatur der Hydrierung	Chlor-ansäure-ethyl-ester ml	F. des Extraktes C als Hydrochlorid	Ausbeute g	Aufarbeitung
8		46	35/35	65° C; 64 bar	15,7 Acetylchlorid	247-249; Methanol	6	
9		99	30/40	50° C; 20 bar	80 Chlor-ansäure-phenyl-ethyl-ester	199; Methanol		

1 Beispiel 10

2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethylbenzyl-
amino)-pyridin-(1/3 Citrat)

5

40 g 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(2,4,6-trimethylbenzyl-
amino)-pyridin-Hydrochlorid werden in 200 ml Methanol
gelöst und mit 25 %igem Ammoniak versetzt, wobei die
Base auskristallisiert. Die Base saugt man ab und löst
sie in Dioxan/Methanol (2:1) in der Wärme. Die warme
Lösung wird mit einer Lösung von Zitronensäure in
Methanol auf pH 3 angesäuert, wobei unter Rühren das
"Citrat" beim Abkühlen ausfällt. Die Verbindung
kristallisiert mit 0,33 Mol Zitronensäure und wird
aus wenig Isopropanol unkristallisiert.
Ausbeute: 33 g
F. 131-137° C

20

...

25

80

85

Beispiel 11

2-Amino-3-phenoxy-carbonylamino-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin

24,3 g 2-Amino-3-nitro-6-(4-fluor-benzylamino)-pyridin werden mit 18 g Raney-Nickel und 18 g Magnesiumsulfat in 250 ml Dioxan bei 65° C unter einem Druck von 7,5 bar hydriert. Anschließend wird unter Stickstoff vom

Katalysator abgesaugt, mit wenig Dioxan nachgewaschen und das Filtrat unter Stickstoff mit 17,1 g Chlor-

ameisensäurephenylester versetzt. Das Reaktionsprodukt kristallisiert nach kurzer Zeit aus und wird abgesaugt. Die Verbindung wird aus Methanol unter Kohlenzusatz umkristallisiert und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 25 g

F. des Hydrochlorids: 210 - 211° C.

...

1 Beispiele für galenische Zubereitungen

Tabletten:

- 10 kg 2-Amino-3-carbethoxyamino-6-(4-fluor-benzyl-
5 amino)-pyridin-maleat werden mit 2,5 kg Calciumhydrogen-
phosphat und 2,5 kg Maisstärke gemischt und die Mischung
mit einer Lösung von 1 kg Polyvinylpyrrolidon in 4 kg
demineralisiertem Wasser in bekannter Weise granuliert.
Nach Zumischen von 1,3 kg Maisstärke, 2 kg mikro-
10 kristalliner Cellulose, 0,6 kg Magnesiumstearat und
0,1 kg hochdispersem Siliciumdioxid werden Tabletten
mit einem Gewicht von 200 mg, einem Durchmesser von
9 mm und einem Wölbungsradius von 10 mm mit Bruchkerbe
gepresst. Die Bruchfestigkeit der Tabletten beträgt
15 80.- 100 N (Schleuniger-Bruchfestigtester). Die Zer-
fallzeit nach DAB 8 beträgt 5 Minuten.
Jede Tablette enthält 100 mg Wirkstoff.

20 Kapseln:

- Analog der zuvor beschriebenen Herstellungsweise für
Tabletten wird eine Kapselfüllung hergestellt, die in
Hartgelatine-Kapseln der passenden Grösse abgefüllt
wird. Füllmenge pro Kapsel: 200 mg.
25 Eine Kapsel enthält 100 mg Wirkstoff.

30

35